

Ultraschall zur Früherkennung von Parkinson

Christian Kier¹, Günter Seidel², Norbert Brüggemann², Johann Hagenah²,
Christine Klein², Til Aach³ und Alfred Mertins¹

¹Universität zu Lübeck, Institut für Signalverarbeitung, Lübeck

²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Lübeck

³RWTH Aachen, Lehrstuhl für Bildverarbeitung, Aachen

Abstract: Eine frühe Diagnose der Parkinsonkrankheit ist enorm wichtig, da klinische Symptome erst sichtbar werden, wenn schon ein Großteil der betroffenen Nervenzellen unwiderruflich geschädigt ist. Neuere Arbeiten deuten darauf hin, daß mit der transkranialen Sonografie (TCS) ein Werkzeug verfügbar ist, das die Manifestation einer genetischen Form der Parkinson-Krankheit bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt sichtbar machen kann. In TCS-Bildern des Mesencephalons weisen ca. 90% der Parkinson-Patienten eine erhöhte Echogenität im Bereich der Substantia Nigra auf, die in CT- oder MRT-Bildern so nicht erscheint. Momentan wird diese Hyperechogenität manuell segmentiert und die Größe der Region wird als früher Indikator für Parkinson verwendet.

Um die inhärente Untersucherabhängigkeit zu vermindern, entwickeln und validieren wir in dieser Arbeit semi-automatische Merkmale, die als Bewertungskriterien für das Fortschreiten der Parkinson-Manifestation dienen. In einer klinischen Studie zeigen wir, daß einige dieser Merkmale signifikant mit dem Vorhandensein von spezifischen genetischen Mutationen korrelieren, die die Entstehung von Parkinson begünstigen.

1 Einführung

Eine frühe Diagnose des Morbus Parkinson (MP) ist enorm wichtig, da klinische Symptome erst sichtbar werden, wenn schon ein substantieller Teil der Neuronen in der Substantia Nigra (SN) im Hirnstamm unwiderruflich geschädigt ist. Darüber hinaus sind große Teile der Bevölkerung von dieser Krankheit betroffen [MM02] und obwohl MP derzeit als unheilbar eingestuft wird, können die Symptome durch bestimmte Medikamente gemildert werden. Neuroprotektive Medikamente können zudem Neuronen der SN schützen, wenn diese bereits in der präklinischen Phase verabreicht werden [Sch08]. Darum ist es notwendig, eine Methode zu entwickeln, die frühe Schädigungen der SN detektiert, um Individuen unter Risiko zu identifizieren.

Für einige Formen der Parkinsonkrankheit existiert solch ein früher Indikator in der Form von spezifischen genetischen Mutationen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer klinischen Manifestation eines MP führen [PNJ⁺04]. Diese Mutationen können durch genetische Tests erkannt werden. Allerdings sind diese Tests zeitaufwändig und teuer. Dazu kommt, daß der Teil der Bevölkerung, der diese Mutationen aufweist, verhältnismäßig

klein ist. Deshalb sind genetische Tests ungeeignet, um z.B. im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung angewendet zu werden. Eine schnellere und kostengünstigere Methode, um Individuen ohne diese Mutationen zu identifizieren, ist eine enorme Hilfe, da dann nur noch zweifelhafte Ergebnisse einem genetischen Test unterzogen werden müßten.

Neuere Arbeiten lassen vermuten, daß es durch TCS möglich wird, sowohl idiopathischen als auch genetisch bedingten MP zu einem frühen Zeitpunkt zu detektieren [BBB03, WDB04]. In Ultraschallbildern des Mesencephalons weist die Substantia Nigra ein spezifisches hyperechogenes Muster in ca. 90% der Parkinson-Patienten auf [Sei05, HHB⁺06]. Dieses Muster ist in anderen Schnittbildverfahren wie CT oder MRT nicht zu erkennen. Diese SN Hyperechogenität ist mit einer signifikant schwächeren Aufnahme von 18-Fluorodopa (FDOPA) im Striatum assoziiert, wie mittels der Positronen-Emissions-Tomographie gemessen werden konnte [HKB⁺07]. Eine positive Korrelation wurde zwischen der Echogenität und der Konzentration von Eisen und Ferritin in der SN nachgewiesen [ZBA⁺05].

Allerdings basieren diese Ergebnisse auf der manuellen Auswertung der untersuchten Bilder. Nichtsdestotrotz ist es sehr interessant und vielversprechend, daß dieses Phänomen mit Ultraschall auftritt, da Ultraschall eine schnelle und kostengünstige Methode ist, die insbesondere auch bei unbeweglichen oder unkooperativen Patienten sehr gut eingesetzt werden kann. Um einen frühen und untersucherunabhängigen MP-Indikator zu entwickeln und zu validieren, ist zunächst die Entwicklung eines automatischen oder zumindest semi-automatischen Algorithmus zur Analyse von TCS-Bilder des Hirnstamms notwendig.

2 Methoden

In der transversalen Sicht hat das Mesencephalon etwa den Umriss eines Schmetterlings. In jedem "Flügel" existiert die Substantia Nigra als Struktur in Form einer dicken Linie in der Mitte der Fläche des Mesencephalons (siehe Abbildung 1). Die Ultraschall-Untersuchung wird durch das temporale akustische Knochenfenster in einer standardisierten axialen Bildebene durchgeführt. Aufgrund des mit zunehmender Tiefe abnehmenden Signal-Rausch-Verhältnisses wird nur die näher an der Sonde liegende Hälfte des Mesencephalons analysiert, so daß zwei Bilder pro Person erstellt werden müssen.

In den Bildern erscheint das Mesencephalon als eine dunkle Struktur in Form eines Schmetterlings mit der SN in der Mitte jedes Flügels. In 90% der MP-Patienten erscheint die SN als eine helle Region mit einer minimalen Größe von 0.2 cm^2 [WBE⁺07]. Abbildung 2 zeigt zwei TCS-Bilder von einer gesunden Person und von einem MP-Patienten. Im ersteren Bild ist die SN nicht identifizierbar, während sie im zweiten Bild als heller Fleck deutlich erkennbar ist.

Momentan werden die resultierenden US-Bilder einzig einer manuellen Analyse unterzogen. Der Untersucher segmentiert die Substantia Nigra wenn sie seiner Meinung nach vom restlichen Mesencephalon zu unterscheiden ist. Der diagnostische Parameter ist dabei die Größe der (veränderten) SN in cm^2 . Aufgrund variierender akustischer Knochenfenster, unterschiedlicher Erfahrungslevel der involvierten Mediziner und aufgrund der Tatsache,

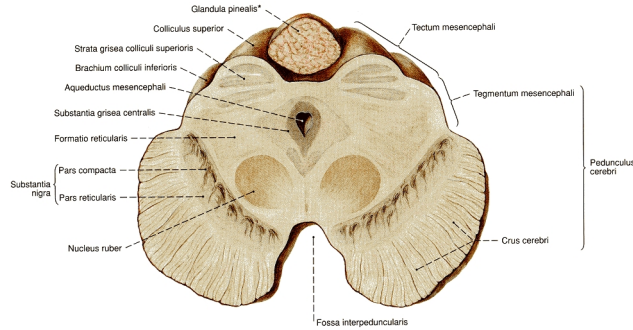


Abbildung 1: Lage der Substantia Nigra im Mesencephalon (transversale Sicht). Die SN befindet sich in den beiden dunkleren linienförmigen Bereichen [Sob05].

daß die Segmentierung unter Kenntnis des klinischen Bildes durchgeführt wird ist diese Methode in höchstem Maße untersucherabhängig.

2.1 Automatische Merkmalsextraktion

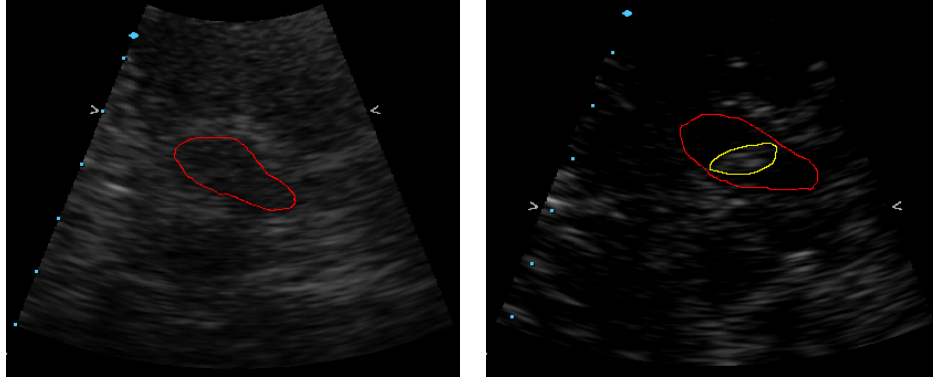
Unser Ansatz reduziert die Untersucherabhängigkeit zum einen dadurch, daß der Untersucher nur noch den kompletten oberen Mesencephalon-Flügel segmentiert. Die Struktur und Variabilität des Mesencephalons hängt nicht vom Krankheitsstatus der Person ab, die untersucht wird. Darüber hinaus ist das Mesencephalon besser gegenüber dem umgebenden Gewebe abzugrenzen, als dies für die SN der Fall ist. Dadurch erwarten wir eine verringerte Variabilität der Segmentierung sowohl beim selben wie auch zwischen verschiedenen Untersuchern. Weiterhin wird durch die vergleichsweise großflächige Segmentierung die gesamte Information im interessierenden Bildbereich (ROI) genutzt, insbesondere im nahen Umgebungsbereich der SN.

Auf der segmentierten ROI werden das Trägheitsmoment sowie die sieben Hu-Momente ϕ_i berechnet [Hu62]. Das (physikalische) Trägheitsmoment wird dabei an die Bildverarbeitung adaptiert, indem Bildintensität als Masse interpretiert wird und somit die Verteilung der Intensitätswerte der ROI repräsentiert wird. Es schwankt zwischen einer uniformen und einer zentrischen Verteilung und wird berechnet als

$$I = \sum_x \sum_y ((x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2) \cdot f(x, y) \quad (1)$$

wobei $f(x, y)$ die Bildintensität in pixel (x, y) darstellt und \bar{x} und \bar{y} die Koordinaten des ROI-Schwerpunkts sind, der folgendermaßen berechnet wird:

$$\bar{x} = \frac{m_{10}}{m_{00}} \quad \text{and} \quad \bar{y} = \frac{m_{01}}{m_{00}}. \quad (2)$$



(a) Beim Gesunden ist das Mesencephalon eine homogene Region, in der die Substantia nigra nicht identifizierbar ist.

(b) Beim MP-Patienten ist die Substantia nigra als heller Fleck (gelber Umriß) im Mesencephalon zu erkennen.

Abbildung 2: Manuell segmentierten obere Hälfte des Mesencephalons (rot) beim Gesunden (links) und MP-Patienten (rechts).

Die Momente nullter und erster Ordnung m_{pq} werden berechnet als [GW02]

$$m_{pq} = \sum_x \sum_y x^p \cdot y^q \cdot f(x, y). \quad (3)$$

Die Hu-Momente wurden aufgrund ihrer Invarianz bezüglich Translation, Rotation und Skalierung verwendet, um die ROIs zu charakterisieren. Dies sind Einflüsse, die dem Untersucher zugeschrieben werden können und in der Analyse nicht berücksichtigt werden sollen. Als weiteres Merkmal wurde die Fläche der Substantia nigra (aSN) nach dem bestehenden Verfahren manuell durch einen klinischen Experten bestimmt, der bezüglich des genetischen Status geblendet war.

3 Validierungsstudie

Eine klinische Studie sollte zeigen, ob diese Features als ein früher MP-Indikator und/oder als Indikator der genetischen Mutation verwendet werden können. Es wurden 14 gesunde Kontrollen untersucht (Gruppe 1) und 10 Träger einer heterozygoten Parkin-Mutation ohne klinische Parkinson-Zeichen oder -Symptome (Gruppe 2).

Um die Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich der genannten Merkmale zu untersuchen wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt. Die resultierenden nominalen P-Werte wurden nach der Methode von Holm-Bonferroni [Hol79] adjustiert. Adjustierte P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet.

Tabelle 1: Fläche der SN (aSN), Trägheitsmoment und Hu-Momente (ϕ_i) für Mutations-träger und Kontrollen (Mittelwert \pm SD, * signifikant für lokales Alpha).

Merkmal	Gruppe 1 (n=20)	Gruppe 2 (n=19)	p-Wert
aSN	415.6 \pm 230.6	590.5 \pm 312.1	0.07
Trägheit	24 \pm 10 \cdot 10 ⁷	9.4 \pm 4.5 \cdot 10 ⁷	< 0.0001*
ϕ_1	0.9 \pm 0.6 \cdot 10 ⁻²	2.0 \pm 1.4 \cdot 10 ⁻²	0.0005*
ϕ_2	0.8 \pm 1.3 \cdot 10 ⁻⁴	12.4 \pm 28.7 \cdot 10 ⁻⁴	0.0039
ϕ_3	1.9 \pm 2.7 \cdot 10 ¹⁷	2.0 \pm 2.6 \cdot 10 ¹⁷	0.92
ϕ_4	2.1 \pm 3.0 \cdot 10 ¹⁶	2.2 \pm 2.9 \cdot 10 ¹⁶	0.92
ϕ_5	-3.9 \pm 9.4 \cdot 10 ³³	-3.8 \pm 8.3 \cdot 10 ³³	0.92
ϕ_6	1.4 \pm 3.7 \cdot 10 ¹⁴	1.3 \pm 3.2 \cdot 10 ¹⁴	0.32
ϕ_7	-0.4 \pm 1.3 \cdot 10 ²³	-0.9 \pm 3.9 \cdot 10 ²³	0.92

3.1 Ergebnisse

Von den 10 gesunden Parkin-Mutationsträgern (Gruppe 2) konnten nur 19 Bilder analysiert werden. Bei einer Person ließen die akustischen Knochenfenster nur die Erstellung eines Bildes zu. In Gruppe 1 führten ähnliche Probleme dazu, daß von den 28 möglichen nur 20 Bilder für die folgende Analyse verwendet werden konnten. Die Bildsegmente wurden wie in Abschnitt 2 beschrieben ausgewertet. Mittels der univariaten Statistik fanden wir signifikante Unterschiede sowohl beim Trägheitsmoment als auch beim ersten Hu-Moment ϕ_1 (siehe Tabelle 1). Die Mittelwerte der Fläche der Substantia Nigra (aSN) sowie von den verbleibenden Hu-Momenten wiesen zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf.

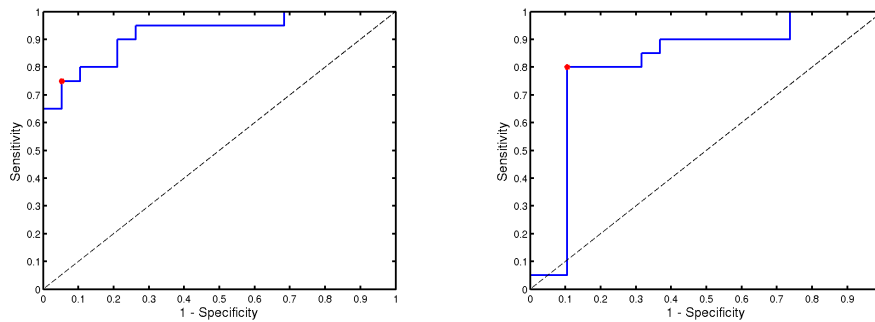


Abbildung 3: ROC-Kurven des Trägheitsmoments (links) und von ϕ_1 (rechts).

Um Abgrenzungswerte zwischen Parkin-Mutationsträgern und Kontrollen zu bestimmen, verwendeten wir ROC-Berechnungen. Die erhaltenen Werte für die beiden besten Merkmale Trägheitsmoment und erstes Hu-Moment zeigten eine hohe Sensitivität und eine moderate Spezifität (siehe Abbildung 3). Der Grenzwert für das Trägheitsmoment ist $16.7 \cdot 10^7$ und für das erste Hu-Moment $1.2 \cdot 10^{-2}$. Abbildung 4 zeigt die 39 Untersu-

chungen in einem Plot der beiden Merkmale gegeneinander. Es ist deutlich zu sehen, daß die beiden Gruppen gut getrennt werden können.

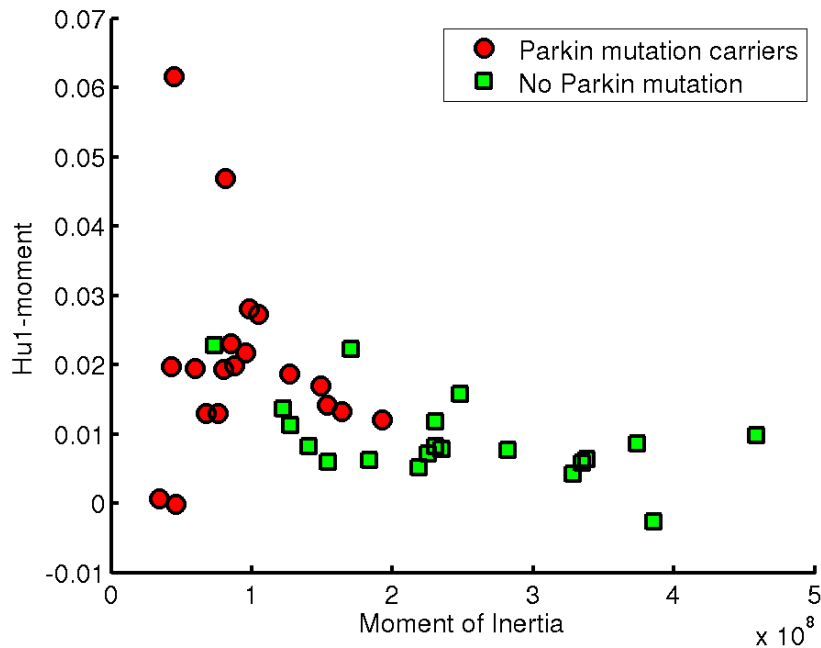


Abbildung 4: Die 39 Untersuchungen beider Gruppen in einem Plot der zwei besten Merkmale gegeneinander.

4 Schlußfolgerungen

Diese Analyse ist die erste Studie, die den Parkin-Mutationsstatus mit anderen Verfahren separiert als durch die Fläche der veränderten Substantia Nigra. Sowohl das Trägheitsmoment als auch das erste Hu-Moment wurden als geeignete Parameter identifiziert, Kontrollpersonen von Mutationsträgern zu trennen. Dieses Ergebnis ist außergewöhnlich wichtig, da klinische Befunde in Hinsicht auf Parkinson und die Fläche der SN nicht dazu in der Lage sind. Ein hoher Wert des Trägheitsmoments für die Kontrollgruppe ist plausibel, da es auf eine homogenere Verteilung der Intensitätswerte im Mesencephalon hindeutet. Die Interpretation des Hu-Moments ist weniger offensichtlich. Es ist ein abstraktes Maß, daß aufgrund seiner Invarianz bezüglich affinen Transformationen die relevante Information aufdeckt.

Die Analyse der TCS-Bilder wird durch einen untersucherunabhängigen Algorithmus durchgeführt. Dies ist der zweite Punkt besonderen Interesses, da bisherige Studien ent-

weder die manuell bestimmte Fläche der SN oder ein eigenes qualitatives Maß verwendet haben, die jedoch allesamt untersucherabhängig sind.

Einige Einschränkungen unserer Studie sind jedoch zu nennen. Zum einen ist die Anzahl der untersuchten Personen relativ klein, jedoch ausreichend für eine statistische Analyse. Weiterhin ist die Anzahl der nicht verwendbaren Bilder in der Kontrollgruppe unerwartet hoch (8 von 28). Normalerweise liegt der Anteil der unzureichenden Knochenfenster unter 10%. Drittens verbleibt mit der manuellen Segmentierung des Mesencephalons ein gewisses Maß an Untersucherabhängigkeit, das jedoch in der Zukunft durch einen semi-automatischen Segmentierungsalgorithmus eliminiert werden soll.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß diese Arbeit es ermöglicht, unterschiedliche genetisch definierte Populationen in Hinsicht auf Parkinson zu separieren, die bisher durch klinische oder Standard-Ultraschall-Prozeduren nicht getrennt werden konnten. Weitere Studien sind nötig, um diese Methode bei anderen Formen monogenetischen Parkinsons zu validieren und die Verwendbarkeit in der klinischen Routine zu überprüfen.

Literatur

- [BBB03] S. Behnke, D. Berg, and G. Becker. Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? *J Neurol*, 250 Suppl 1:124–127, 2003.
- [GW02] Rafael C. Gonzalez and Richard E. Woods. *Digital Image Processing*. Prentice-Hall, 2. edition, 2002.
- [HHB⁺06] J. M. Hagenah, K. Hedrich, B. Becker, P. P. Pramstaller, G. Seidel, and C. Klein. Distinguishing early-onset PD from dopa-responsive dystonia with transcranial sonography. *Neurology*, 66(12):1951–1952, 2006.
- [HKB⁺07] J. M. Hagenah, I. R. Knig, B. Becker, R. Hilker, M. Kasten, K. Hedrich, P. P. Pramstaller, C. Klein, and G. Seidel. Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Parkin mutated alleles. *J Neurol*, 254(10):1407–1413, 2007.
- [Hol79] S. Holm. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6(6973):65–70, 1979.
- [Hu62] M.K. Hu. Visual pattern recognition by moment invariants. *IEEE Transactions on Information Theory*, 8(2):179–187, 1962.
- [KCS⁺07] Christian Kier, Christina Cyrus, Gnter Seidel, Ulrich G. Hofmann, and Til Aach. Segmenting the substantia nigra in ultrasound images for early diagnosis of Parkinson's disease. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 2(S1):S83, 2007.
- [MM02] Marco Mumenthaler and Heinrich Mattle. *Neurologie*. Springer, 2002.
- [PNJ⁺04] P. Poorkaj, J. G. Nutt, D. James, S. Gancher, T. D. Bird, E. Steinbart, G. D. Schellenberg, and Haydeh Payami. PARKIN mutation analysis in clinic patients with early-onset Parkinson's disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 129A(1):44–50, 2004.
- [Sch08] A. H V Schapira. Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 15 Suppl 1:5–13, 2008.

- [Sei05] Günter Seidel. *B-Bild-Sonographie des Hirnparenchyms – Pathologische Befunde*, pages 236–239. *Ultraschall in der Neurologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.
- [Sob05] J. Sobotta. *Atlas der Anatomie des Menschen, Bd. 1: Kopf, Hals, obere Extremität*. Elsevier, Urban & Fischer, 22. edition, 2005.
- [WBE⁺07] Uwe Walter, Stefanie Behnke, Jens Eyding, Ludwig Niehaus, Thomas Postert, Gunter Seidel, and Daniela Berg. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 33(1):15–25, 2007.
- [WDB04] U. Walter, D. Dressler, and R. Benecke. Hirnparenchym-Sonographie zur Früh- und Differenzialdiagnostik der Parkinson-Krankheit. *Akt Neurol*, 31(7):325–332, 2004.
- [ZBA⁺05] Luigi Zecca, Daniela Berg, Thomas Arzberger, Petra Ruprecht, Wolf D Rausch, Massimo Musicco, Davide Tampellini, Peter Riederer, Manfred Gerlach, and Georg Becker. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord*, 20(10):1278–1285, 2005.